

進行肝臓に対するリザーバを利用した反復動注療法の臨床的評価

著者	佐藤 明弘
号	2991
発行年	1997
URL	http://hdl.handle.net/10097/21647

氏 名（本籍） ^さ佐 ^{とう}藤 ^{あき}明 ^{ひろ}弘

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 2 9 9 1 号

学位授与年月日 平 成 9 年 9 月 10 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴 昭 和 62 年 3 月 25 日
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 進行肝臓に対するリザーバを利用した反復動注療法
の臨床的評価

（主 査）

論文審査委員 教授 山 田 章 吾 教授 松 野 正 紀

教授 里 見 進

論 文 内 容 要 旨

進行肝癌の予後は不良であるが、特に肝動脈塞栓術（TAE）の不能な症例（高度門脈浸潤例、両葉にわたり癌腫がありかつ肝予備力が悪い例）やTAE無効例の予後は著しく不良であり、1年生存率は10%未満とされている。これらの症例には抗腫瘍剤の動注療法が施行されてきたが、その効果は満足すべきものではなく、また頻回に血管造影を施行する必要がある患者の負担が大きいものであった。近年持続的かつ反復的に抗腫瘍剤の注入が可能なりザーバを利用した反復動注治療が進行肝癌の治療にも用いられる様になり、one shot動注に比して予後が改善されている。しかしながら、諸家の成績では薬剤投与プロトコール（レジメン）の違いにより、予後やquality of life（QOL）に大きな差が認められている。今回我々は動注薬剤として5-fluorouracil（5-FU）とcisplatin（CDDP）を選択し、かつQOLを保つために週1回のみの外来動注で治療を行うというレジメンで高度進行肝癌の治療を試み、その効果や問題点を明らかにすることとした。また、リザーバ留置法として新に考案した胃大網動脈留置法の安定性を従来の胃十二指腸動脈留置法と比較、検討した。

対象は1994年から1996年までに治療を行った原発性肝癌患者183例中の高度進行肝癌18例であり、肉眼的病期はstageⅢが1例、stageⅣが17例である。18例中8例は門脈本幹に腫瘍塞栓を認めるVp3症例で、他の10例は先行するTAEが無効であったか又は肝予備力等からTAEが不能であった症例である。反復動注療法は血管造影的手技を用いて大腿部皮下に埋め込んだりザーバポートから行われ、患者のQOLを保つために治療は外来治療で、5-FU 1000mg/body/5hr, CDDP 12.5mg/body/one shotを週1回反復動注した。

全体の6ヶ月、1年生存率はそれぞれ76.9%、59.4%であり、生存期間は最長26ヶ月（生存中）、最短3週間であった。諸家の1年生存率を見ると26～61%であり、本法での1年生存率は良好と考えられた。一次効果はCR1例、PR4例、MR3例、NC2例、PD7例で、奏功率は29.4%（5/17）であった（1例は早期死亡で判定不能）。初回治療時の背景因子による検討では、臨床病期と総ビリルビン値の違いにより生存率に有意差が認められた。総ビリルビン値が1mg/dlを越える症例は予後不良で、肝予備力を護るためにより慎重な投与が必要である可能性が示唆された。治療に対し反応が認められた群は予後も良好であったが、反応に乏しい群においても、17.7ヶ月の長期生存を示した例があり、画像上反応に乏しい症例でも延命効果があったと考えられた。カテーテル留置法別の検討では、Vp3症例で固有肝動脈より末梢にカテーテルを留置した症例（投げ込み法）は3例全例で早期死亡を来していた。これは、カテーテル留置と抗腫瘍剤による血管内皮傷害のために肝動脈閉塞をきたし、肝不全を招いた結果と考えられた。Vp3

症例での固有肝動脈より末梢へのカテーテル留置は禁忌であると考えられる。治療後総ビリルビン値は漸増を、コリンエステラーゼ値、赤血球数、血小板数は漸減を示すが顕著な変化は少なく、抗腫瘍剤の副作用のため治療を中止せざるよう得なかったのは、治療開始前の血小板数が少なかった1例のみであった。また、尿素窒素、クレアチニンは横這いであった。一部の症例に消化管潰瘍や食欲不振、嘔気が認められたが重篤なものではなかった。

反復動注療法を確実に施行するためには安定的なカテーテル留置が不可欠である。今回我々は、新しいカテーテル留置法として胃大網動脈留置法を考案し、従来の胃十二指腸動脈留置法と比較、検討した。その結果、胃大網動脈留置法の安定性、安全性が示され、今後推奨される留置法と考えられた。

現在のところ、高度進行肝癌に対して著効するレジメンは確立していない。外来治療にて、良好な生存率を得ている本治療法は、有用であると考えられる。

審 査 結 果 の 要 旨

肝動脈塞栓術や ethanol injection therapy 等各種の治療に抵抗性あるいは適応外の高度進行肝癌の予後は著しく不良であり、肝癌治療の上での大きな問題点となっている。本論文は、多数の肝癌治療症例中各種の modality で治療不能となった高度進行肝癌症例を対象として、近年注目されはじめたリザーバ反復動注療法を施行し、その成績をまとめたもので、臨床的価値は大きいものとする。本法の特徴の1つは、患者の quality of life を保つために持続動注療法を週1回の外来治療とした点であり、長期予後を得られる投与法が確立していない現在、患者負担の少ない本療法で比較的良好な生存率を得た点には大きな意義があると考えられる。動注薬剤選択の面では、著者らはシスプラチンと 5-FU の相互作用に着目し、シスプラチン 12.5mg/body, 5-FU 1000mg/body を選択しており、従来の肝癌への主たる動注薬剤（アドリアマイシン系やマイトマイシン）と対比して、感受性の面からも興味深いデータと思われる。また、血液、生化学データ等から見た本療法の副作用は少なく、安全性も高いものと評価される。

留置法の面では、Vp3 症例における投げ込み法の危険性を明らかにしており、これは従来の知見とは異なる点と考えられる。転移性肝癌に比して原発性肝癌の場合は、動脈の血流量が多いため投げ込み法でも問題はないとされてきたが、著者は Vp3 症例における固有肝動脈より末梢へのカテーテル留置が極めて危険であることを示しており、諸家への大きな警鐘と考えられる。また、リザーバ動注療法には安定的なカテーテル留置が不可欠であるが、著者は従来の留置法を改変し新たに胃大網動脈留置法（GEA-coil 法）を考案、その安定性、安全性を示している。鎖骨窩ルートへの挿入は一般的な普及が難しく、それに対して簡便な大腿動脈ルートを用いかつカテーテルの移動が少ない本法は今後推奨される方法と考えられ、大きな独自性が認められる。

本論文は高度進行肝癌症例における今後の治療に大いに役立つばかりではなく、リザーバ留置における技術面でも種々の新知見が含まれており、学位に値するものとする。